

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-226637

(43)Date of publication of application : 25.08.1998

(51)Int.Cl.

A61K 9/08

A61K 7/00

A61K 7/42

A61K 7/48

A61K 9/70

(21)Application number : 10-037891

(71)Applicant : PONSUS AB

(22)Date of filing : 12.01.1998

(72)Inventor : FREIJ GOERAN

(30)Priority

Priority number : 97 9700129

Priority date : 17.01.1997

Priority country : SE

## (54) PREPARATION FOR SKIN

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation for skin which allows skin to keep the balance of inflow and outflow of humidity and heat by forming a semipermeable film on skin and can protect skin from harmful substances by formulating a lipophilic component with a hydrophilic component.

SOLUTION: This preparation contains two components of a lipophilic component (a fatty acid bearing 14-20 carbon atoms and dimethylpolysiloxane) and a hydrophilic component (triethanolamine, monopropylene glycol, glycerol, sorbitol, a polyethylene glycol and a polyvinylpyrrolidone) existing as two phase systems. When a fatty acid and triethanolamine are utilized as the lipophilic component and the hydrophilic component, respectively, the mole ratio between fatty acid and triethanolamine is preferable to be greater than 2:1. The preparation can form an osmotic, namely semipermeable, film on skin.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

04.11.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

3006572

[Date of registration]

26.11.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-226637

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月25日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 K 9/08

7/00

7/42

7/48

9/70

識別記号

ADA

3 8 5

F I

A 6 1 K 9/08

7/00

7/42

7/48

9/70

ADAB

C

3 8 5

審査請求 未請求 請求項の数23 F D 外国語出願 (全 45 頁)

(21) 出願番号

特願平10-37891

(22) 出願日

平成10年(1998) 1月12日

(31) 優先権主張番号

9 7 0 0 1 2 9 - 1

(32) 優先日

1997年1月17日

(33) 優先権主張国

スウェーデン (S E)

(71) 出願人 598022819

エービー・ボンスス

スウェーデン国エス-100 52 ストックホルム、ボックス 29143

(72) 発明者 ギョーラン・フレイ

スウェーデン国エス-114 43 ストックホルム、ティスクバガルガタン 9

(74) 代理人 弁理士 安達 光雄 (外2名)

(54) 【発明の名称】 皮膚製剤

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、皮膚上に適用することを目的としている親油性及び親水性成分を含む皮膚製剤及びその製造法を提供する。

【解決手段】 本発明による皮膚製剤は、それが2相系として存在し、皮膚に半透過性膜を形成できることを特徴としており、親油性成分を、親水性成分と組合せるべき別の容器中で水中に溶解し、これを別の容器中で混合して反応させる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 2相系として存在し、これによって皮膚に半透過性膜を生ぜしめることのできる皮膚上に適用するための親油性成分及び親水性成分を含むことを特徴とする皮膚製剤。

【請求項2】 前記親油性成分を、14～20の炭素原子を含む脂肪酸及びジメチルポリシロキサンの中から選択し、前記親水性成分を、トリエタノールアミン、モノプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール及びポリビニルピロリドンの中から選択することを特徴とする親油性成分及び親水性成分から製造される請求項1の皮膚製剤。

【請求項3】 前記親油性成分が、前記脂肪酸又はそれらの任意混合物を含み、前記親水性成分が、トリエタノールアミンを含み、脂肪酸（それらの混合物）対トリエタノールアミンのモル比が好ましくは1より大であることを特徴とする請求項2の皮膚製剤。

【請求項4】 脂肪酸（それらの混合物）対トリエタノールアミンの間のモル比が約2：1より大であり、好ましくは約3：1より大、例えば約3.6：1であることを特徴とする請求項3の皮膚製剤。

【請求項5】 脂肪酸成分が、14～20の炭素原子を含む脂肪酸の混合物であり、その混合物が、下記成分：14の炭素原子を含む成分多くても約2%、16の炭素原子を含む成分約4.7～5.2%、18の炭素原子を含む成分約4.3～4.8%、及び20の炭素原子を含む成分多くても約1%のものであることを特徴とする請求項1～4の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項6】 14～20の炭素原子の脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物、トリエタノールアミン、モノプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ジメチルシロキサン、及びグリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコールの中から選択した成分、又はそれらの混合物、及び水から製造されていることを特徴とする請求項1～5の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項7】 14～20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物約5～8%、トリエタノールアミン約0.73～2.66%、モノプロピレングリコール約4.5～7.0%、ポリビニルピロリドン約1.5～1.97%、ジメチルポリシロキサン多くても約5.0%及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール又はそれらの任意混合物約1～2%、残量が100%までの水から製造されていることを特徴とする請求項6の皮膚製剤。

【請求項8】 14～20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物約6.25%、トリエタノールアミン約0.91%、モノプロピレングリコール約5.8%、ポリビニルピロリドン約1.69%、及びジメチルポリシロキサン約0.5～0.95%、及びグリセロール、ソルビトール、又はポリエチレングリコー

ル、又はそれらの混合物約1.52%から製造されていることを特徴とする請求項7の皮膚製剤。

【請求項9】 更に起泡剤を含むことを特徴とする請求項1～8の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項10】 起泡剤約1.3～3.7%、好ましくは約1.5%を含むことを特徴とする請求項9の皮膚製剤。

【請求項11】 泡沫として、好ましくはエアロゾル容器から適用するために製造されていることを特徴とする請求項1～10の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項12】 下記工程：

(a) 溶液Aを得るため、注意深く攪拌中の容器中で、14～20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物の水中の溶解；

(b) 強力攪拌中の別の容器中でポリビニルピロリドンの水での溶解；

(c) モノプロピレングリコール、トリエタノールアミン、及びグリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコールの何れか一つ、又はそれらの混合物の、工程

(b) から得られた生成物への攪拌中の添加（ $t_c$ の反応時間後溶液Bが得られる）；

(d) 溶液Aを含む容器への溶液Bの供給及び $t_d$ の反応時間中で反応を生起させる；及び

(e) 攪拌継続中冷水の添加による工程（d）からの生成物の冷却及びジメチルポリシロキサンの添加を特徴とする親油性成分及び親水性成分を含む皮膚製剤の製造方法。

【請求項13】 工程（a）及び／又は工程（b）を、少なくとも約80℃、例えば約95℃の温度で行うことを特徴とする請求項12の方法。

【請求項14】  $t_c$ が約30分であり、 $t_d$ が約60分であることを特徴とする請求項12又は13の方法。

【請求項15】 14～20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物が下記組成：14の炭素原子を含む成分多くても約2%、16の炭素原子を含む成分約4.7～約5.2%、18の炭素原子を含む成分約4.3～約4.8%、及び20の炭素原子を含む成分多くても約1%を有することを特徴とする請求項12、13又は14の方法。

【請求項16】 14～20の炭素原子を含む脂肪酸混合物とトリエタノールアミンの間の比が、約2：1より大、好ましくは約3：1より大、例えば約3.6：1であることを特徴とする請求項15の方法。

【請求項17】 14～20の炭素原子を含む脂肪酸、又はかかる脂肪酸の任意混合物の約5～8%、好ましくは約6.25%、トリエタノールアミン約0.73～2.66%、好ましくは約0.91%、モノプロピレングリコール約4.5～7.0%、好ましくは約5.8%、ポリビニルピロリドン約1.5～1.97%、好ましくは約1.69%、ジメチルポリシロキサン多くても

10

20

30

40

50

約5%、好ましくは約0.5~0.95%、及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はそれらの任意混合物約1~2%、好ましくは1.52%、を含み、残余水で100%にバランスすることを特徴とする請求項12~16の何れか1項の方法。

【請求項18】 目的のための有効量で、請求項1~13の何れか1項の皮膚製剤の皮膚への適用を特徴とする人を含む必要とする動物におけるかゆみ又は接触皮膚炎、湿疹等の如き他の皮膚刺激を軽減又は防止するための方法。

【請求項19】 薬物として使用するための請求項1~11の何れか1項の皮膚製剤。

【請求項20】 例えば皮膚刺激に対する薬物の製造のため請求項1~11の何れか1項の皮膚製剤の用途。

【請求項21】 活性物質のキャリアーとしての請求項1~11の何れか1項の皮膚製剤を含む皮膚製剤。

【請求項22】 前記活性物質が医薬又は獣医薬的活性物質であることを特徴とする請求項21の皮膚製剤。

【請求項23】 活性物質が、太陽光吸収及び／又は濾過剤であることを特徴とする請求項21の皮膚製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】 技術分野

本発明は、皮膚に適用するための親油性成分及び親水性成分を含む皮膚製剤に関する。皮膚製剤は、皮膚刺激に対して有効であり、有害物質に対して皮膚を保護し、そしてキャリアーとしても使用できる。本発明は又、前記皮膚製剤の製造のための方法及びその各種用途にも関係する。

【0002】 発明の背景

皮膚製剤は、皮膚により弾力性のある感じ及び軟らかさを与えるため長い間使用されて来た。しかしながら、最近我々は多数の異物質に益々増大した程度で我々の皮膚を曝している、これは種々な程度で刺激を与えかつ／又は有害である。この後者の理由のため、皮膚製剤が、従来よりも医学の目的のため現在益々使用されている。又アレルギーの増大した有病率が、問題を伴った接触性皮膚炎を益々人間に経験させることを必然的にもたらししており、これらは或る種の軟膏又は他の局所用製品の適用によって処置されることができ。

【0003】 皮膚の問題は、体の種々な部分で出現する。例えば現在、手の皮膚は、強力な洗剤の範囲内から脱水液まで、しかもしばしば機械的衝撃と組合された何れにも耐えなければならない。一定の職業内に占められるこれらの皮膚は、特に化学薬品との接触に関係するように、他の職業よりも多く曝される。おむつを用いる乳児はおむつ皮膚炎の状態をしばしば示し、湿った環境で多くの時間を過ごす人々は、脱水に対する彼等の皮膚を処置しなければならない。皮膚の問題は又膝とかかと等で生ずることもあり、それらの処置はしばしば避けることができない。

【0004】 従来的には、有害な物質から皮膚を保護するために、バリアー軟膏と称される通常の種類の皮膚製剤が使用されて来た。これらの目的は、皮膚上にフィルムを与えること、これによって層を作ることにある、これは外部の刺激剤に対して不透過性である。従ってこの種の軟膏は吸蔵の原理に依存しており、これは、カバリング層が皮膚上に設けられ、これによってそれがその場に残っている限り或る程度の保護を構成することを意味する。従って例えば皮膚と衣服等の間の接触のため生ずることのあるような、非常に小さい機械的な影響でさえも、軟膏の層を除去し、これによって保護バリアーを除いてしまう。バリアー軟膏の他の欠点は、それらが、その不透過性に原因して、使用者の体温を上昇させ、発汗を防止することの両方を増大させ、これはひいてはそれらの使用者に不快な感覚を与えることがあることである。バリアー軟膏を用いる別の欠点は、他の物質に関するよりも或る物質に関してしばしば良好な作用を示すことにある。従って、使用者が接触できる異なる物質に対して適用される異なる製剤を必要とすることがある。本来これは、どんな種類の保護が必要であるか更に特別に知ることが要求されるので、殆どの場合において殆ど実施不可能である。

【0005】 手の皮膚を保護する別の方法は、単にプラスチック手袋又はゴム手袋を使用することである。しかしながら、或る場合においては、これは最も実施不可能でかつ厄介なものである、そしてそれは長い間には、不健康でさえあることがある、それは、プラスチック手袋の内側が、使用者の体熱のため容易に湿潤するようになるからである。更にプラスチック手袋でさえ或る場合には満足できる保護を与えないであろう、例えば溶媒の如きある物質は、プラスチック及び／又はゴムを通して拡散でき、かくして皮膚と接触し、浸透するからである。最後に手袋の使用の別の欠点は、手袋材料によってしばしば誘発されるアレルギーにある。

【0006】 発明の概要

本発明は、皮膚において浸透性膜、即ち半透過性膜を形成できる皮膚製剤を提供することにより前述した問題を解決することにある。浸透性膜は、有害な物質の影響に対して皮膚を保護するであろう。更に欠陥を回復させるため、改良された能力を有する皮膚を与えるであろう。本発明による皮膚製剤は、2相としてその中に存在する親油性成分及び親水性成分の両者を含む。2相によって、皮膚製剤は、皮膚中で幾つかのレベルで同時に作用する。これによって、従来の皮膚軟膏の如き緩和症状を与えるため皮膚に簡単に物質を供給するよりもむしろ皮膚の固有の性質を増強する。

【0007】 図面の簡単な説明

図1は、600倍の拡大での非処置の人間の皮膚を示し、これは、明らかに間に印をつけたところで損傷された細胞膜を示している。図2は、写真をとる前45分で

の、本発明による皮膚製剤で処置した人間の皮膚を150倍の拡大で示す。

#### 【0008】発明の詳述

従って本発明は、皮膚への局所適用のための皮膚製剤に関する。この皮膚製剤は、2相系で親油性成分及び親水性成分を含有し、これによってそれは、皮膚中に浸透性、即ち半透過性の膜を作ることができる。従って本発明による皮膚製剤は、二次元フィルター膜を構成し、これによって、全体として新様式の作用が達成される。皮膚製剤の親油性成分は、水及び水可溶性物質と処置された皮膚の親水性部分の間の直接接触を防止する、かくして皮膚の脱水を防止する。更に使用したとき、親水性中心部は、親油性帯域で、正常な発汗が实际的に全く影響を受けないように生じるであろう。これは、本発明の皮膚製剤の使用による皮膚の温度の上昇を有利に防ぐ。本願明細書において、“浸透性膜”なる語は、正常で健康な生体の細胞壁が構成するものの如き半透過性膜を意味することを意図している。本発明による皮膚製剤は、かかる浸透性膜を作りかつ再生し、中でも湿度及び熱の流出及び流入の間のバランスを保つ皮膚の固有の能力を維持し、及び／又は再確立するであろう。本発明による皮膚製剤は、明らかな保護機能よりも多くの方法で皮膚を助けかつ強化する、これによって最適で有利な本来の性質に近いより健康な皮膚を作ると考えられる。

【0009】従って、本発明は、その第一の観点において、親水性成分のみならず親油性成分から作った皮膚製剤に関する。一つの好ましい実施態様において、親油性成分は、14～20の炭素原子を有する脂肪酸又はそれらの任意の混合物、及びジメチルポリシロキサン（ジメチコン dimethicone）の中から選択され、親水性成分は、トリエタノールアミン、モノプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール及びポリビニルピロリドンの中から選択される。

【0010】一つの好ましい実施態様において、本発明による皮膚製剤は、前記脂肪酸又はそれらの混合物を含む一つの親油性成分及びトリエタノールアミンを含む一つの成分から製造し、脂肪酸（混合物）対トリエタノールアミンのモル比は1より大であるのが好ましい。

【0011】別の好ましい実施態様においては、本発明による皮膚製剤は、下記組成の脂肪酸の混合物である一つの親油性成分から製造する：14の炭素原子の鎖からなる成分多くても約2%、16の炭素原子の鎖からなる成分約47～約52%、18の炭素原子の鎖からなる成分約43～約48%、及び20の炭素原子の鎖からなる成分多くても約1%。百分率は全て本願においては重量／重量で示す。

【0012】一つの別の実施態様においては、14～20の炭素原子の鎖からなる前記脂肪酸、又はかかる脂肪酸の前記混合物は、他の成分のもの、例えばミリスチン酸の本質的部分例えば約90%のミリスチン酸、又はパ

ルミチン酸の本質的部分例えば約90%のパルミチン酸を含有する組成のものであることができる。従って本発明の関連において見たとき“14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物”とは高級脂肪酸の任意の好適な混合物を称する。しかしながら、18の炭素原子の鎖からなる脂肪酸の主要部分が最も好ましい。

【0013】従って、本発明による皮膚製剤の最も好ましい実施態様は、約2：1より大きい、好ましくは約3：1より大きい、前記好ましい組成を有する脂肪酸混合物、及びトリエタノールアミンの間の割合から製造する。本発明による皮膚製剤の他の有利な実施態様は、任意の同じ価値の親油性成分及びトリエタノールアミンの間の同じ比から製造する。

【0014】例えば本発明によれば、主たる親油性成分（即ち好ましくは前述した組成の、14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸又はかかる脂肪酸の混合物）、及び最終皮膚製剤中の酸の一定部分をトリエタノールアミンとの塩を形成することを可能にするトリエタノールアミン（一方別の部分は脂肪酸として存在する）の間の比に適応させることが有利であることが示された。脂肪酸の混合物及びトリエタノールアミンの間の前述した好ましい比から生ずる最終生成物中の遊離脂肪酸及び塩の両者の存在は、本発明による皮膚製剤の独特の性質に寄与する一つの理由である、即ちそれは皮膚の深部で共に作用し、浸透膜を作ること（これ自体が新規である）、そして更にそれは有害な物質の影響に対し皮膚の表面を保護することができることである。本発明による皮膚製剤のこれらの特殊な性質は、以下に詳細に説明するその製造の特別の方法にも原因があると考えられる。

【0015】一つの特定の実施態様においては、本発明による皮膚製剤は、14～20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物、トリエタノールアミン、モノプロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、ジメチルポリシロキサン、及びグリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコール、又はそれらの混合物の中から選択した成分、のみならず水から製造する。

【0016】グリセロール、ソルビトール又はポリビニルピロリドンの選択については、この成分の主目的が、本発明による皮膚製剤を皮膚によって急速に吸収されることを可能にすることにある。一般に、この成分は、表皮の角質層のより湿った部分に存在するであろう。その簡単な例において、本発明による皮膚製剤は、グリセロールから作り、一方で別の例においては、ソルビトール又はポリエチレングリコール例えばPEG200（当量で）から作る。他の例においては、本発明による皮膚製剤は、MPGソルビトール及びPEGの混合物又は他の好適な前述した成分の混合物から製造する。

【0017】本発明による皮膚製剤の製造に使用する成

分について見ると、その幾つかの好適な例は次の通りである。トリエタノールアミンは、例えば99LFG85 (MB-Sveda) であることができ、脂肪酸成分は例えばSafacid 16/18CR (登録商標) (Vendico Chem) であることができ、ポリビニルピロリドンは例えばPVP K30 (ISP) であることができる。

【0018】前述した組成の結果として、本発明による皮膚製剤は、皮膚に何らグリースを供給しない、従ってそれは全くべと付きがなく、これは、しばしば後にべと付きを残す従来の皮膚製剤よりも使用者に非常に快適な感

触を与える。

【0019】本発明による皮膚製剤の一つの好ましい実施態様は、14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物、例えば前述した好ましい混合物の約5~8%、トリエタノールアミンの約0.73~2.66%、モノプロピレングリコールの約4.5~7.0%、ポリビニルピロリドン約1~2.5%、好ましくは約1.5~1.97%、ジメチルポリシロキサンのもくても約5%、例えば約1~2.5%、好ましくは約0.5~0.95%、及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はそれらの混合物の約1.5~2% (残余が100%にする水である) から製造する。特に有利な実施態様によれば、本発明による皮膚製剤は、14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の好適な混合物例えば前述した好ましい混合物約6.25%、トリエタノールアミン約0.91%、モノプロピレングリコール約5.8%、ポリビニルピロリドン約1.96%、ジメチレングリコール約0.89%、及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はそれらの混合物約1.52%、残余水から製造する。ジメチルポリシロキサンの部分に関しては、たとえ前述した如き好ましい百分率であっても、他の成分によっては、0%から約5%までの帯域内の任意の値であることができる。

【0020】本発明による皮膚保護は、ポリビニルピロリドン (PVP) から作られる、この好ましい分子量は約8000~63000 Dalton、好ましくは約38000 Dalton である。本発明による皮膚製剤が作られるジメチルポリシロキサン (ジメチコーン) は、約100~1000 cp、好ましくは約350 cpの代表的粘度を示す。何れにしても、本発明による皮膚製剤が作られる重合体は、皮膚の表皮の角質層を浸透しないよう充分なレベルの高い重合を示す。

【0021】一つの実施態様において、本発明による皮膚製剤は、起泡剤、例えばポリソルベート (Polysorbate) 20を含む。若し存在するとき、前記起泡剤は約1.3~2.7%、好ましくは約1.5%の量で使用する。

【0022】別の実施態様においては、本発明による皮膚製剤は、防腐剤及び/又は芳香剤を含む、防腐剤は、

約0.5%の量で存在させ、芳香剤の量は約0.05~0.5%、好ましくは約0.18%である。しかしながら、前記量は、選択した芳香剤の種類によって決まる。本発明による一つの好ましい防腐剤は、当業者に良く知られているフェノニップ (Phenonip) である。

【0023】本発明による皮膚製剤の最も好ましい実施態様においては、例えばエーロゾル容器からの発泡剤としてその適用を可能にするよう製造する。かかる製品を作るため加える噴射剤の選択は、意図する用途によって決まり、当業者によって容易にすることができる。代表的でかつ本発明の皮膚製剤とは対照的に、親油性物質及び親水性物質を含む従来技術の製剤は乳剤である。しかしながら、本発明による皮膚製剤は、2相からなり、これは好ましくは混合されていて、皮膚上に適用したとき乳化され (emulgate) ていない。従って本発明による皮膚製剤の前述した利点に加えて、一つの更に別の利点は、乳剤の製造には非常に強力な攪拌を必要とし、従ってエネルギーの大きな消費を必要とすることから、乳化された製剤よりも製造が容易でかつ安価であることである。本発明による皮膚製剤の製造は以下に更に詳細に説明する。

【0024】第二の観点において、本発明は、親油性成分及び親水性成分を含む皮膚製剤の製造法にある。更に詳細には、前述した皮膚製剤の如き皮膚中での浸透性又は半透過性膜の形成を可能にする皮膚製剤は、その最も簡単な実施態様において、その方法は次の工程を特徴としている：

【0025】(a) 溶液Aを得るため、注意深く攪拌中の容器中で、14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物の水中で溶解をする工程；

【0026】(b) 強力攪拌中の別の容器中でポリビニルピロリドンの水中で溶解する工程；

【0027】(c) モノプロピレングリコール、トリエタノールアミン及びグリセロール、ソルビトール又はポリエチレングリコール、又はこれら最後に挙げた三つの任意混合物の、工程 (b) から得られた生成物への攪拌中の添加する工程 (これによってt<sub>c</sub>の反応時間後溶液Bが得られる) ；

【0028】(d) 溶液Aを含有する容器への溶液Bの供給及びその後その内容物をt<sub>a</sub>の反応時間中で反応させる工程；

【0029】(e) 攪拌継続中冷水の添加による工程 (d) の生成物の冷却及びジメチルポリシロキサンの添加及び水での全量のバランスをする工程。

【0030】上述した如き方法の一つの特定の方法によれば、好ましくはジメチルポリシロキサンと共に、起泡剤、芳香剤及び/又は防腐剤も加える。これらの別の添加剤は、本発明による皮膚製剤との関連において前述した如きものとは異なる種類、割合及び量のものであるこ

とができる。

【0031】有利な実施態様によれば、上記方法の工程(a)及び/又は(b)は、約80℃より高い温度、例えば約95℃で行う。有利な実施態様によれば、前述した時間 $t_c$ 及び $t_d$ はそれぞれ約30分及び60分である。

【0032】本発明による方法は、工程(b)をする間任意の従来の容器で行うことができる、しかしながら、好ましくは、高速二重装着タービン溶解器中で行う。攪拌は例えば、プロペラーによって行う。本発明による方法との関連における他の測定、装置、試薬等については、当業者は、その必要な選択及び判断を、所望の結果を達成するために容易にすることができるであろう。

【0033】本発明による方法の一つの実施態様によれば、14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸の混合物を使用する、これは下記組成を示す：14の炭素原子の鎖からなる成分の多くても約2%、16の炭素原子の鎖からなる成分の約4.7~約5.2%、18の炭素原子の鎖からなる成分の約4.3~約4.8%、及び20の炭素原子の鎖からなる成分の多くても約1%。14~20の炭素原子の鎖からなる脂肪酸の前記混合物の別の組成は、本発明による皮膚製剤との関連において既に前述してある。

【0034】有利な実施態様において、本発明による方法は、14~20の炭素原子の脂肪酸、又はかかる脂肪酸の混合物の約5~8%、好ましくは約6.25%、トリエタノールアミンの約0.73~2.66%、好ましくは約0.91%、モノプロピレングリコールの約4.5~7.0%、好ましくは約5.8%、ポリビニルピロリドンの約1~2.5%、例えば約1.5~1.97%、好ましくは約1.69%、ジメチルポリシロキサン

の0~5%、例えば約0.5~0.95%、好ましくは約0.89%、グリセロール、ソルビトール及びポリエチレングリコール又はそれらの任意の混合物であることのできる成分の約1~2%、好ましくは約1.52%

(残余が100%とする水である)を含む皮膚製剤の製造に関する。親油性成分及び親水性成分の間の特に好ましい比は、本発明による皮膚製剤との関連において前述した通りである。

【0035】その第三の観点において、本発明は、人間を含むそれを必要とする動物における接触性皮膚炎、湿疹等の如きかゆみ及び/又は他の皮膚刺激を防止又は軽減するための処置の方法に関し、これは、目的に対して好適な量で本発明による皮膚製剤の皮膚への適用を含む。本発明による方法は、従来の皮膚軟膏の使用よりもすぐれており、中でも本発明による皮膚製剤は、更に皮膚中に浸透するのですぐれている。従ってそれは従来技術の皮膚軟膏の何れのものよりも大なる効果を生ぜしめるであろう。それはともかくとして、この皮膚製剤は、バリアー軟膏からの保護に類似した皮膚表面上での保護

を提供し、しかも皮膚上にべとべとした、さもなければそれに近い層を伴うことはない。更にかつ驚いたことに、本発明による皮膚製剤の有利な効果は、皮膚を洗った後でさえも、長い期間持続する。この本発明によって得られるこの固有の浸透性保護は、局所製剤の適用によって得ることは従来決してできなかった。

【0036】驚いたことに、本発明による皮膚製剤は、濃縮された酸の如き腐蝕性物質に対してさえも保護として有用なことが証明された。

【0037】本発明による皮膚製剤は、金属ニッケルに対する処置及び/又は保護にも使用できる。このことは、ニッケルアレルギーが、装身具、特にイヤリングでのその使用に一部原因して確実に増大していることから非常に興味のあることである。現在まで、ニッケルアレルギーに対し保護しかつ防止することのできる話題の皮膚製剤が存在しなかった。唯一の知られている処置は、ニッケル含有装身具に接するようになるとき、本来選択性のなかった、バリアー軟膏又は覆いの如き或る種の物理的保護を適用していた。従って、Niに対する保護の能力は、本発明による皮膚製剤の多くの新規にして有利な効果の一つである。

【0038】本発明による皮膚製剤の一つの特定用途には又、例えば薬剤として活性物質を担持するためのキャリアーとしての用途もある。しかしながら本発明による皮膚製剤は他の物質のキャリアーとしても使用できる。本発明による皮膚製剤で担持できる物質の例には、サンスクリーン及び太陽光フィルター薬剤、表面麻酔剤、殺かび剤、殺菌剤等がある。従って本発明は、病気又は他の類似条件、例えば日焼け、かゆみ、発疹等を処置及び/又は防止するための活性剤を含む本発明による皮膚製剤の適用からなる人及び動物の体の処置法にも関係する。活性物質を含有する径口製剤、又は接着プaster又は包帯の如き、投与のための通常ルートにわたって、本発明の皮膚製剤を使用することによる活性物質の投与の利点には幾つかある。皮膚を介しての局所投与のため、接着プasterは、繰り返し投与後、痛いことのある、そして最終的には感染をもたらすことのある皮膚の実質的な刺激を生ぜしめるであろう。これとは反対に、本発明の皮膚製剤は、皮膚の深部に活性物質を投与することができ、その間皮膚を軟らかくかつ健康に保つであろう。製剤の目的とする用途によって異なる推進薬、例えばプロパン又はブタンを使用してもよい。しかしながら、現在では、ブタン、又はブタンが主成分である混合物が、たとえ他の同様のものが、特定の用途のために好適であると思われるとき使用できたとしても、最も有利な推進薬である。当業者は、それぞれの場合及び用途に好適な推進薬の適切な選択を良くすることができるであろう。

【0039】前述した方法の好ましい実施態様によれば、皮膚製剤は皮膚に、繰り返し何回も、例えば4~6



時間毎に例えば5時間毎に適用される。ある場合には、1～数週間、例えば1～5週間前述した頻繁な適用を繰り返すことによって、本発明による皮膚製剤を使用することが更に有利であろう。

#### 【0040】図面の詳細な説明

図1は、600倍の拡大での処置されていない人間の皮膚を示し、明らかに損傷された細胞膜を示している。細胞間の裂孔(gap)が明らかで、健康でない、従って異物質からの組織を治癒しかつ保護するその本来の性質を有しない皮膚を明らかに示している。

【0041】図2は、写真をとる前45分で、本発明による皮膚製剤で処置した人間の皮膚を150倍の拡大で示す。これでは細胞膜が強化されている。結論的に、処置された皮膚は、より密着して見え、これは皮膚が、それが本来の半透過性又は浸透性の膜を再生した細胞膜を

成 分	
ステアリン酸	
モノプロピレングリコール (MPG)	
ポリビニルプロピレン (PVP)	
グリセロール	
ポリソルベート (Polysorbate) 20	
トリエタノールアミン (TEA)	
ジメチコーン	
防腐剤	
水で	

#### 【0045】製造法

プロペラー攪拌機を備えた容器中で、水の約1/3を約95℃に温めることによって相1を作る。攪拌しながらステアリン酸を水に加える。

【0046】強力攪拌しながら、二重装着タービン溶解機中で、約95℃の温度で水中にPVPを溶解して相2を作る。次いでMPG、グリセロール及びTEAを加え、混合物を約30分混合する。

【0047】相2を相1に供給し、2相を1時間攪拌する。混合物を、攪拌を続けながら冷水を加えて冷却する。最後にポリソルベート20及び防腐剤(Phenonip)を加える。全量は、水の添加によって100%までバランスさせる。

成 分	
ステアリン酸	
モノプロピレングリコール (MPG)	
ポリビニルプロピレン (PVP)	
グリセロール	
ポリソルベート20	
トリエタノールアミン (TEA)	
ジメチコーン	
防腐剤	
水で	

#### 【0051】製造法

本発明の皮膚製剤を、実施例1に前述した如くして作つ

有することを示している。

#### 【0042】

【実施例】以下に本発明による皮膚製剤の実施例を、それらの成分及び製造によって説明する。又、この分野で認められている研究機関で行われた幾つかの試験の有利な結果も報告する。下記の実験の説明において、問題の研究機関によって作られた報告を時には完成したものとして参考にする、これらの報告はここに引用して組み入れる。これらの実施例は本発明を示すためにのみ示すものであり、それらは特許請求の範囲に規定した保護の範囲を何ら限定するものとして解すべきでない。

#### 【0043】製造実施例 1

下記量での下記成分から皮膚製剤を製造した：

#### 【0044】

量、% (w/w)
6.56
6.09
2.0
1.78
1.78
1.1
0.95
0.5
100にする。

【0048】2相を含む形成した液体生成物を、必要量の好適な推進薬と混合し、それを好適なエロゾル容器に供給し、そこから皮膚製剤を泡として取り出すことができる。その非粘着特性及び泡の形は、皮膚の目的の場所上にそれを容易に分布させ、身につけるのに快適にする。

#### 【0049】製造実施例 2

以下は、本出願の出願時に、発明者によって知られているように、本発明による皮膚製剤の最良の形を示す。例えば、下記に示す量で、下記成分から皮膚製剤を作つた：

#### 【0050】

量、% (w/w)
6.25
5.8
1.9
1.7
1.4
1.05
0.95
0.5
100にする。

た。軟らかくかつ快適な発泡剤が得られた、これは皮膚刺激及び発疹を処置するため使用するのにすぐれてい

る。それは又太陽光遮蔽剤を作るための活性物質、例えばUV吸収剤のキャリアーとして使用するのにも好適である。他の活性物質の例は、医薬効果を有する任意の物質であることができる、従って本発明製剤は薬物の局所投与のために使用できる。

【0052】更に本発明の皮膚製剤は、それを適用した

成 分
ステアリン酸
モノプロピレングリコール (MPG)
ポリビニルプロピレン (PVP)
グリセロール
ポリソルベート20
トリエタノールアミン (TEA)
ジメチコーン
防腐剤
水で

#### 【0055】製造法

本発明皮膚製剤を実施例1で前述した如く作った。軟らかい発泡剤が得られた、これは皮膚によって容易に吸収され、使用するのに快適であった。皮膚は、その適用後、特に繰り返し使用後柔軟な感触であった。

#### 【0056】試験 No. 1 : ラテックス手袋の代りに使用する保護発泡剤の安全度

この試験は、Forensic Medicine, Siemens, Munchen (doc. 1~4 参照) で行った。

【0057】この試験の目的は、本発明による皮膚製剤  
結果-結論：

全体的評価	患者の：	医師の：
1. 軟らかくなった皮膚	非常に良	非常に良
2. 改良、血液性脱皮	良	良
3. 予防剤として判断された改良	非常に良	非常に良

#### 【0060】試験 No. 2 : 職業上の皮膚負傷における本発明による保護発泡剤

本研究は General Motors, Austria (29~33 頁参照) で行った。

【0061】この研究の目的は、職業上の皮膚の負傷における本発明による皮膚製剤の保護能力を評価することにあった。58人の被験者が試験に関与した、その中の55人は女性であり、3人が男性であった。

【0062】皮膚製剤を毎日発泡剤として適用した。その効果の評価を、裸眼で見える皮膚負傷の観察によって行った。

【0063】被験者を次の如きグループに分けた：職業上の環境で腐蝕性薬剤の使用から生ずる手及び前腕上の

皮膚を濃硫酸に耐えるようにした。従って前記酸は、皮膚製剤で処置した手と接触させることができ、何ら不快な感じ又は病変を生ぜしめなかった。

#### 【0053】製造実施例 3

下記に示した量で、下記成分から皮膚製剤を作った：

#### 【0054】

量、% (w/w)

7. 8
6. 8
1. 5
1. 0
1. 34
1. 9
0. 5
0. 5
100にする。

が、どの程度ラテックス手袋を代替できるかを評価するためであった。3人の被験者が研究に関与した、2人は女性で1人は男性であった。被験者の手での本発明による製剤の効果を、使用1日後、2日後及び数日後に評価した。症状の強化を研究し、評価をした。

【0058】被験者を下記のグループに分けた：

(1) 手をしばしば洗った、乾燥しそしてさわやかな手をもたらす、(2) 神経皮膚炎、“血液性湿疹”、(3) しばしば手を洗浄する、湿疹。

#### 【0059】

負傷を有する被験者。毒性の手の湿疹を有する被験者。

【0064】結果-結論：一般に満足できる結果。36人の被験者は結果非常に良と判断された、15人の被験者は結果良として判断された、1人の被験者は中庸と判断された、6人の被験者は結果無効として判断された。

#### 【0065】試験 No. 3 : 烈しい皮膚刺激の場合における保護発泡剤の保護能力

この研究は、“Manufacture of treatment of metals”, Eppelheim (法医学) で行った。

【0066】この目的は、本発明による皮膚製剤によって得られることのある非耐性の臨床症状の改良を評価することにあった。研究に当って、全体で12人の被験者を参加させ、その全部が烈しい皮膚刺激を示す男性であ

った。本発明による製剤を、被験者の皮膚上に発泡剤として適用した。その後皮膚の状態及びその弾力性、及び荒れの消失、剥落及びかゆみを、処置の1、2及び数日後に研究した。

【0067】結果—結論：12人の中の10人の患者の確認結果（良ないし非常に良の評価）、そして1人は何の改良もなかった（12人の中の1人）。

【0068】試験 No. 4：職業上の皮膚症候における保護発泡剤の活性度：

この研究は、Photochemistry firm(Nussloch) (59～10

結果—結論：

全体的評価	患者の：	医師の：
中程度	1	1
非常に良	4	4
良	4	5
無	1	0

【0072】試験 No. 5：職業上の皮膚炎における保護発泡剤の保護能力

この研究は、Forensic Medicine Bauer & Shaurte Karcher SARL, Neussynhein (81～88頁参照)で行った。

【0073】目的は職業上の皮膚炎における改良の評価にあった。試験には7人の被験者（3人の男性及び4人

結果—結論：

全体的評価	患者の：	医師の：
	非常に良	非常に良

【0076】試験 No. 6：再発接触湿疹

この研究は、“Dermato-veneriology surgery” (Trier) (89～92頁参照)で行った。

【0077】目的は、反復して慢性接触皮膚炎を経験しているぶどう酒培養者における本発明による発泡剤の保護能力を評価することであった。研究に当って、10人のぶどう酒培養者に参加させた（4人の男性、6人の女性）。被験者に、それらの皮膚に製剤を適用した。

【0078】本発明による製剤は、耐性及び効率に関して、患者及び医師の両方が判断した。

【0079】結果—結論：医師は、10人の場合においてすぐれていたとして結果を判断した。患者は7人の場合に非常に良、3人の場合良の結果を判定した。

【0080】試験 No. 7：皮膚アレルギー

本研究は、Forensic medicine (SARL SCOCA Weidmu 50

69頁参照)で行った。

【0069】目的は、本発明による皮膚製剤の受容性における職業上の皮膚症候での改良の評価にあった。10人の被験者が関与した（8人の男性及び2人の女性）。試験期間は3週間であった。被験者は、塩素化炭化水素の取り扱いに含まれ、皮膚の負傷に悩まされていた中から選択した。

【0070】評価は、皮膚の状態、症状及び皮膚の弾力性において改良の評価で行った。

【0071】

の女性)で職業上の皮膚炎に悩まされている人であった。

【0074】被験者は、皮膚上に本発明による製剤を適用し、次いで皮膚の柔軟性、痛みの低下、剥離、掻痒症、及び発赤 (redness) を評価した。

【0075】

eller DETMOLD) (99～101頁参照)で行った。

【0081】目的は、保護製剤として本発明による皮膚製剤の有効性を評価することにあった。試験は、神経皮膚炎、接触アレルギー、食物アレルギー、クリーニング製品に対する皮膚の感受性に悩まされている6人の被験者を含んでいた。本発明による皮膚製剤は、発泡剤として適用し、次いで症状の改良を判定した。

【0082】皮膚柔軟性、皮膚反応（焼け感度、かゆみ）、アレルギー（発赤、及び掻痒）を評価した。

【0083】結果—結論：増大した皮膚柔軟性、皮膚反応及びアレルギーの消失。

【0084】試験 No. 8：皮膚刺激及びアレルギー感作の能力

この研究は、the Research & Consulting company AG, Itingen, Switzerland でのG L Pにより (24

3～284頁のレポート No. 200114参照) 行った。

【0085】目的は、皮膚刺激及びアレルギーに関する本発明による保護皮膚剤の皮膚での適用の効果を研究することにあった。試験は30匹のギニア豚を含んでいた(Himalayan white spotted guinea pig:それぞれ体重が449～485及び411～476の15匹の雄と15匹の雌)。

【0086】投与量は下記の通りであった：

皮膚適用。投与：

(1) 誘発(D0～D28まで)、1週間に5日間、2 cm<sup>2</sup> の皮膚面積に非希釈製品0.025 mlを毎日適用；

(2) 攻撃(D35～D42)、2 cm<sup>2</sup> の皮膚に非希釈製品0.025 mlの適用。

【0087】試験は、(1) OECD Guideline No. 406, 1981: "Skin sensitisation"、及び(2) Directive 84/449, EEC, B. 6: "Acute toxicity-Skin Sensitisation"、及び(3) Pesticide Assessment Guidelines of US Environmental Protection Agency, paragraph 81.6 (皮膚増感の研究)によって行った。

【0088】使用した方法は、Dermatotoxicology, Ed F.N. Marzulli & H.J. Maibach, 1982, Hemisphere Publ., chapter 9, author G Klecak, 213～219頁から得られた。

【0089】次の原理を使用した：

(1) 過感作を誘起させるため動物に試験製品の一回又は繰返し適用。

(2) 動物における過感作の発生を有利にするためこの適用後の安静期間。

(3) 可能な感作反応を明らかにするため、動物上の試験製品の一回又は繰返し適用(誘起の終りで)。

(4) 感作反応の定量的評価(少なくとも紅斑及び水腫反応に対して)。

【0090】製品は、或る濃度に対してはアレルギー性として考えられる(非刺激)(少なくともグループの少なくとも1匹は陽性反応を有する)。

【0091】結果：第1回及び第2回の攻撃後、処置したグループと対照グループの間に差は見られなかった。局所使用のための保護発泡剤は、アルビノ(albino)ギニア豚にアレルギー性感作の能力を有しないことが証明された。

【0092】試験 No. 9：皮膚保護特性の評価

この研究は GLP at Scantox, Biological Laboratory Ltd, 40 Tombjervej, P O Box 28, DK-4623 Lille Skensved, Denmark (Report No. 10662, 10～19頁参照)により行った。

【0093】目的は、本発明による局所剤の皮膚保護特性を評価することにあった。試験は、Dr Karl Thom

ae GmbH, D-7950 Biberach and der Riss からの "Chbb": HM, CH Boehringer / Biberach の "Himalaya" strain の8匹の雌の albion 兎であった。兎の体重は1.9～2.3 Kgであった。

【0094】使用した方法は、原理は、OECD Guideline No. 404, 1981 "Skin Acute Irritant / Corrosive Effect" から導いた非公式法であった。

【0095】下記原理に従った：予め刈り込んだ皮膚に試験製品の適用。5分後、1, 2, 4, 6, 8分間60 %硫酸の溶液で十分にぬらしたガーゼパックの適用。30分後、及び4, 24, 48及び72時間後、観察された傷害の回復性を評価するため、数値尺度により、酸によって誘起された効果の観察及び表記。

【0096】結果：前処置した皮膚は、対照の皮膚に対しては1分にすぎなかったのに対し、4分の間酸の適用の作用に耐える。

【0097】試験 No. 10：ブルセラ症に対する保護特性

この試験は、GLP at Bouisson Bertrand Institute, National Centre of Reference on Brucella, Faculté de Médecine, rue de la Croix-Verte, F-34090 Montpellier, France (337～345頁参照)に従って行った。

【0098】目的はブルセラ症について本発明による保護発泡剤の局所使用を評価するためであった。試験は二つの部分、即ち予備試験及び感染試験からなっていた。各試験は20匹のスイス二十日ねずみ(10匹の対照+10匹の処置したもの)からなっていた。

【0099】下記原理に従った：

予備試験：処置した面上で生きている Brucella melitensis M15の培養の沈着物を1 cm<sup>2</sup> について測定した皮膚面上での試験製品の適用。接触4時間後、製品を除く(石けんは使用せず)。綿棒で取った試料の固体 Albimi 媒体上の発芽を用いた皮膚上のブルセラの調査。

【0100】感染試験<sup>(1)</sup> (実験的ブルセラ症)：3時間後に予め切皮した面の約1 cm<sup>2</sup>を測定して皮膚面に試験製品を適用し、Brucella melitensis M15の培養の沈着物を15日後に観察し、次いで犠牲及び検死の観察をした。感染の調査は固体 Albimi 媒体上の均質化された肝及び脾の培養を用いた。

【0101】試験動物は次の通りに作った：

予備試験：1 cm<sup>2</sup> の面での脱毛したねずみ。

感染試験：種痘刀(vaccinostyle)でおだやかな切皮法をした1 cm<sup>2</sup> の面での脱毛マウス。

【0102】試験製品及び処置スケジュール：予防処置(適用量は特定化しなかった)のため、脱毛面上に保護製品を適用した。対照動物は何等処置を受けさせなかった。

【0103】評価方法：予防試験：綿棒で皮膚上でとった試料についてのブルセラの調査。固体 albimi 媒体を

接種し、48時間37℃で培養。

【0104】感染試験：均質化した肝及び脾上の培養を用いた感染の調査。これらの器官の一つ中にブルセラの一つだけの集落が、ねずみの感染を確信するに十分なものであった。

【0105】結果：

予備試験：10匹の対照ねずみの中の9匹はブルセラ *melitensis* によって感染していた。処置したねずみの中

1匹がブルセラ *melitensis* によって感染していた。

感染試験：10匹のねずみの中8匹が感染していた。処置したねずみは感染していなかった。

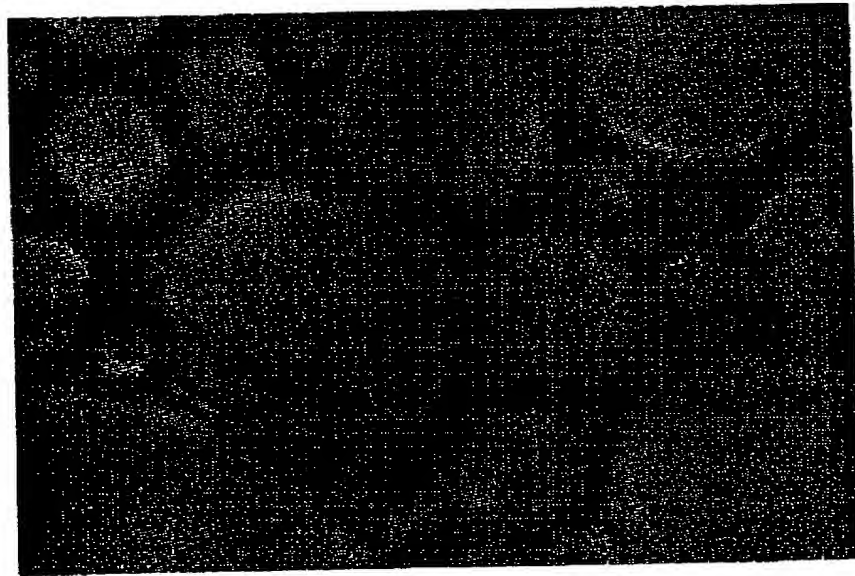
【図面の簡単な説明】

【図1】600倍の拡大での非処置の人間の皮膚を示す。

【図2】写真をとる前45分での、本発明による皮膚製剤で処置した人間の皮膚を150倍の拡大で示す。

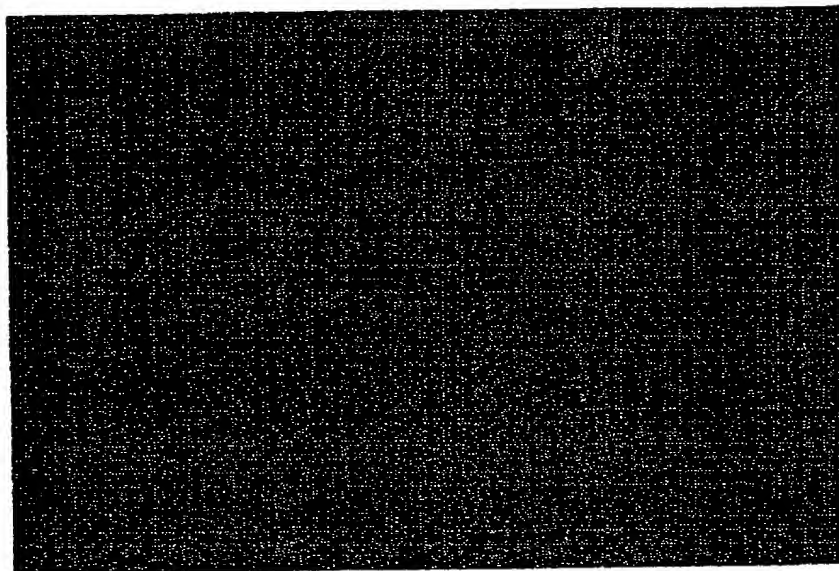
【図1】

図面代用写真(カラー)



【図2】

図面代用写真(カラー)



## 【外国語明細書】

## SKIN PREPARATION

Technical field

The present invention relates to a skin preparation comprising lipophilic and hydrophilic components for application on the skin. The skin preparation is effective against skin irritations, protects the skin against harmful substances and may also be used as a carrier. The invention also relates to a process for the manufacture of said skin preparation as well as the various uses thereof.

Background

Skin preparations have been used for a long time to render a softer and more elastic sensation to the skin. However, these days, we expose our skin in an increasing extent to a plurality of foreign substances, which in various degrees may be irritating and/or harmful. Of this latter reason, skin preparations are nowadays used more and more for a medicinal purpose than before. Also, the increased prevalence of allergies entails that more and more people experience contact dermatitis associated problems, which may be treated by application of some kind of ointment or other topical product.

Skin problems may appear on different parts of the body. For example, these days, the skin of the hands must withstand anything from within a range of strong detergents to dehydrating liquids, often combined with a mechanical impact. The skin of those occupied within certain professions is more exposed than that of others, especially as concerns the contact with chemicals. Infants using diapers frequently exhibit conditions of diaper dermatitis and people spending a lot of time in humid environments

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 8

ページ ( 2 / 3 1 )

may have to treat their skin against dehydration. Skin problems may also arise in the knee areas, on feet *etc.*, and the treatment thereof is often inevitable.

Conventionally, to protect the skin from harmful substances, a classical kind of skin preparation denoted barrier ointments have been used. The purpose of these is to provide a film on the skin and thereby create a layer, which is impermeable to external irritants. Thus, this kind of ointments rely on the principle of occlusion, which means that a covering layer is provided on the skin, thereby constituting a certain degree of protection as long as it remains in place. Accordingly, even a very small mechanical influence, such as *e.g.* may arise because of contact between the skin and clothes *etc.*, will remove the layer of ointment and thereby eliminate the protecting barrier. Other disadvantages of the barrier ointments are that they, due to the impermeability thereof, both increase the body temperature of the user and prevent perspiration, which in turn may render an uncomfortable sensation to the user thereof. Another disadvantage with the barrier ointments is that they often exhibit a better performance in regard of some substances than others. Consequently, there may be a need of different preparations adapted for different substances, which the user may contact. Naturally, this is most impractical in most situations as it is then required to know more specifically what kind of protection there will be a need of.

Another way of protecting the skin of the hands is simply to use plastic or rubber gloves. However, in some instances, this is most impractical and awkward and it may even be unhealthy during extended periods of time, since the inside of the plastic glove easily becomes humid because of the body heat of the user. In addition, not even plastic gloves will provide a satisfactory protection in certain cases, as some substances, such as *e.g.* solvents, are capable of diffusing through the plastic and/or rubber and thus contact and penetrate the skin. Finally, another disadvantage of the use of gloves is the allergies often evoked by the glove material.



整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 3 / 3 1 )

### Summary of the invention

The present invention solves the problems defined above by providing a skin preparation, which is capable of forming an osmotic, *i.e.* semi-permeable, membrane in the skin. The osmotic membrane will protect the skin against influences of harmful substances. In addition, it will furnish the skin with an improved ability to recover from any defects. The skin preparation according to the invention comprises both lipophilic and hydrophilic components present therein as two phases. Thanks to the two phases the skin preparation will act simultaneously on several levels in the skin. Thereby, it will enhance the inherent properties of the skin rather than simply supply substances to the skin to order alleviate symptoms, like the conventional skin ointments.

### Brief description of the drawings

Figure 1 shows untreated human skin in a magnification of 600 X, clearly disclosing impaired cell membranes with marked spaces in between.

Figure 2 shows a human skin, which, 45 minutes before the picture was taken, was treated with a skin preparation according to the invention, in a magnification of 150X.

### Detailed description of the invention

Accordingly, the present invention relates to a skin preparation for topical application on the skin. The skin preparation comprises lipophilic and hydrophilic components in a two phase system, whereby it is capable of creating an osmotic, *i.e.* semi-permeable, membrane in the skin. Thus, the skin preparation according to the invention constitutes a two-dimensional filter membrane, whereby a totally new mode of action is achieved. The lipophilic components of the skin preparation will prevent any immediate contact between water and water soluble substances and the treated skin's hydrophilic parts, which, thus, will prevent dehydration of the skin. In addition, when used, hydrophilic

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 4 / 3 1 )

centra will arise in the lipophilic regions in a such a way so that the normal perspiration is practically not influenced at all. This will advantageously prevent any increase of the temperature of the skin due to the use of the present skin preparation. In the present application, the term "osmotic membrane" is intended to mean such a semi-permeable membrane as the ones the cell walls of normal, healthy living organisms constitute. As the skin preparation according to the present invention creates and regenerates such an osmotic membrane, the inherent capability of the skin to maintain a balance between outflow and inflow of, *inter alia*, humidity and heat, will be maintained and/or re-established. It is assumed that the skin preparation according to the present invention will aid and enhance the skin in more ways than only the clear protecting function, thereby creating a healthier skin with close to optimal advantageous native properties.

Thus, in the first aspect thereof, the present invention relates to a skin preparation prepared from lipophilic as well as hydrophilic components. In one preferred embodiment, the lipophilic components are chosen among fatty acids with fourteen to twenty carbon atoms or any mixtures thereof and dimethylpolysiloxane (dimethicone), the hydrophilic components being chosen among triethanolamine, monopropylene glycol, glycerol, sorbitol, polyethylene glycol and polyvinyl pyrrolidone.

In one preferred embodiment, the skin preparation according to the invention is prepared from one lipophilic component comprising said fatty acid or a mixture thereof, and one hydrophilic component comprising triethanolamine, the molar ratio of fatty acid (mixture): triethanolamine preferably being higher than 1.

In another preferred embodiment, the skin preparation according to the present invention is prepared from one lipophilic component, which is a mixture of fatty acids of the following composition: at most about 2 % of a component consisting of a chain of fourteen carbon atoms, between about 47 and about 52 % of a component consisting of a chain of 16 carbon atoms, between about 43 and about 48 % of a component consist-

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 5 / 3 1 )

ing of a chain of 18 carbon atoms and at most about 1 % of a component consisting of a chain of twenty carbon atoms. All percentages given in the present application are indicated in weight/weight.

In one alternative embodiment, said fatty acid consisting of a chain of fourteen to twenty carbon atoms, or said mixture of such fatty acids, may be of any other composition, for example containing an essential portion of myristic acid, such as about 90 % myristic acid or an essential portion of palmitic acid, such as about 90 % palmitic acid. Thus, in the present context "a fatty acid consisting of a chain of fourteen to twenty carbon atoms, or a mixture of such fatty acids", refers to any suitable mixture of higher fatty acids. However, a predominant portion of a fatty acid consisting of a chain of 18 carbon atoms is most preferred.

Thus, the most preferred embodiment of the skin preparation according to the present invention is prepared from a ratio between a fatty acid mixture, having the above defined preferred composition, and triethanolamine higher than about 2:1, preferably higher than about 3:1. Other advantageous embodiments of the skin preparation according to the present invention are prepared from the same ratio between any equivalent lipophilic component and triethanolamine.

Thus, according to the present invention, it has been shown to be advantageous to adapt the ratio between the primary lipophilic components, *i.e.* the fatty acid consisting of a chain of 14 to 20 carbon atoms or the mixture of such fatty acids, preferably of the above defined composition, and triethanolamine to enable a certain portion of the acid in the final skin preparation to form a salt with the triethanolamine, while another portion exists as free fatty acid. The presence of both the free fatty acid and the salt in the final product, resulting from the above defined preferred ratios between the mixture of fatty acids and the triethanolamine, may be one reason to the unique properties of the skin preparation according to the invention, *i.e.* that it acts both in the depth of the skin and creates the osmotic membrane, which is *new per se.* and, additionally, that it

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 6 / 3 1 )

simultaneously is capable of protecting the surface of the skin against influences of deleterious substances. These specific properties of the skin preparation according to the invention are also presumably due to the particular method of preparation thereof, which will be described in more detail below.

In one particular embodiment, the skin preparation according to the invention is prepared from a fatty acid consisting of a chain of 14 to 20 carbon atoms, or any mixture of such fatty acids, triethanolamine, monopropylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, dimethyl polysiloxane and a component which is chosen among glycerol, sorbitol, and polyethyleneglycol, or a mixture thereof, as well as water.

As concerns the choice of glycerol, sorbitol or polyvinyl pyrrolidone, the primary purpose of this component is to enable the skin preparation according to the invention to be quickly absorbed by the skin. In general, the component will reside in the more humid parts of the horny layer of the epidermis. In a simple embodiment thereof, the skin preparation according to the invention is prepared from glycerol, whereas in alternative embodiments it is prepared from sorbitol or polyethylene glycol, such as PEG 200, in equivalent amounts. In other embodiments, the skin preparation according to the invention is prepared from a mixture of MPG sorbitol and PEG or any other suitable mixture of the above defined components.

As regards the ingredients used in the manufacture of the skin preparation according to the present invention, some suitable examples thereof are as follows. The triethanolamine may e.g. be 99LFG85 (MB-Sveda), the fatty acid component may e.g. be Safacid 16/18CR<sup>R</sup> (Vendico Chem) and the polyvinyl pyrrolidone may e.g. be PVP K30 (ISP).

As a result of the composition defined above, the skin preparation according to the invention will not supply any grease to the skin and therefore it is totally non-sticky, which renders a much more comfortable sensation to the user than the conventional skin preparations do, often leaving a sticky layer behind.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 7 / 3 1 )

One preferred embodiment of the skin preparation according to the invention is prepared from about 5 to 8 % of a fatty acid consisting of a chain of 14 to 20 carbon atoms, or a mixture of such fatty acids, e.g. the preferred mixture defined above, about 0.73 - 2.66 % triethanolamine, about 4.5 - 7.0 % monopropylene glycol, about 1-2.5%, preferably 1.5 - 1.97% polyvinyl pyrrolidone, at most about 5%, such as about 1-2.5% and preferably about 0.5 - 0.95 %, dimethyl polysiloxane and about 1.5 - 2 % glycerol, sorbitol or polyethylene glycol, or any mixture thereof, the balance being water up to 100 %. According to an especially advantageous embodiment, the skin preparation according to the invention is prepared from about 6.25 % of a fatty acid consisting of a chain of 14 to 20 carbon atoms, or any suitable mixture of such fatty acids, e.g. the preferred mixture as defined above, about 0.91 % triethanolamine, about 5.8 % of monopropylene glycol, about 1.96 % polyvinyl pyrrolidone, about 0.89 % dimethylene glycol and about 1.52 % of glycerol, sorbitol or polyethylene glycol, or any mixture thereof, the balance being water. As regards the portion of dimethyl polysiloxane, it is noted that even though the preferred percentages are as indicated above, it may be any value within the region of from 0% and up to about 5%, depending on the other ingredients.

The skin protection according to the invention is prepared from polyvinyl pyrrolidone (PVP), a preferred average molecular weight being about 8,000-63,000 Dalton, preferably about 38,000 Dalton. The dimethyl polysiloxane (dimethicone), which the skin preparation according to the invention is prepared from, exhibits an exemplary viscosity of from about 100 - 1,000 cp, preferably about 350 cp. Anyway, the polymers from which the skin preparation according to the invention is prepared will exhibit a high enough level of polymerisation not to penetrate the horny layer of the epidermis of the skin.

整理番号=00031903

ページ ( 8 / 31 )

In one embodiment, the skin preparation according to the invention includes a frothing agent, e.g. Polysorbate 20. If present, said frothing agent is used in an amount of about 1.3 - 2.7 %, preferably about 1.5%.

In another embodiment, the skin preparation according to the invention comprises a preservative and/or an aromatic agent, the preservative being present in an amount of about 0.5% and the amount of the aromatic agent being about 0.05% - 0.5 %, preferably about 0.18%. However, said amount is dependent upon the kind of aromatic agent chosen. One preferred preservative according to the invention is Phenonip, which is well known within this field.

In the most preferred embodiment of the skin preparation according to the invention, the two phase skin preparation according to the invention is prepared to enable application thereof as a foam, for example, from an aerosolic container. The choice of propellant added to create such a product will be dependent on the intended use and may easily be done by a person skilled within this area. Typically, and contrary to the present skin preparation, the prior art preparations that comprise both lipophilic and hydrophilic substances are emulsions. The skin preparation according to the invention is, however, composed of two phases, which preferably are blended together, and not emulgated, when applied on the skin. Thus, in addition to the above defined advantages of the skin preparation according to the invention, one further advantage is that it is both easier and cheaper to manufacture than an emulgated preparation, since the manufacture of an emulsion will demand for a very powerful agitation and, accordingly, a large consumption of energy. The manufacture of the skin preparation according to the invention will be disclosed in more detail below.

In a second aspect, the present invention is a process for the manufacture of a skin preparation comprising lipophilic and hydrophilic components. More specifically, a skin preparation that enables the forming of an osmotic or semi-permeable membrane

整理番号 = 0 0 0 3 1 8 0 3

ページ ( 9 / 3 1 )

in the skin, such as the skin preparation disclosed above. In its simplest embodiment, the process is characterized by the following steps:

- a) the dissolution in water of a fatty acid consisting of a chain of 14 to 20 carbon atoms, or a mixture of such fatty acids, in a vessel during careful agitation to provide Solution A;
- b) the dissolution, in another vessel, of polyvinyl pyrrolidone in water and during powerful agitation;
- c) the addition, during agitation, of monopropylene glycol, triethanolamine and glycerol, sorbitol or polyethylene glycol, or any mixture of those three last mentioned; to the product obtained from step b), whereby Solution B is obtained after a reaction time  $t_c$ ;
- d) the feeding of Solution B to the vessel containing Solution A, whereafter the contents thereof are allowed to react during a reaction time  $t_d$ ; and,
- e) the cooling of the product from step d) by the addition of cold water during continued agitation, the dimethylpolysiloxane being added and the total amount being balanced with water.

According to one particular embodiment of the process as defined above, a frothing agent, an aromatic agent and/or a preservative are also added, preferably together with the dimethyl polysiloxane. These further additives may be of different kinds, proportions and amounts, such as the ones already disclosed above in connection with the skin preparation according to the invention.

According to an advantageous embodiment, step a) and/or step b) of the process are performed at a higher temperature than about 80° C, such as about 95° C. According to an advantageous embodiment, the above defined times  $t_c$  and  $t_d$  are about 30 minutes and 60 minutes, respectively.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 0 / 3 1 )

The process according to the invention may be performed in any conventional vessel, while step b), however, preferably is performed in a high speed double-mounted turbine dissolver. The agitation is provided e.g. by a propeller. As concerns other measures, equipments, reagents etc. in connection with the process according to the invention, a person skilled within this area will easily make the requisite choices and judgments thereof to achieve the desired results.

According to one embodiment of the process according to the invention, a mixture of fatty acids consisting of chains of 14 to 20 carbon atoms is used, which exhibits the following composition: at most about 2% of a component consisting of a chain of 14 carbon atoms, between about 47 and about 52% of a component consisting of a chain of 16 carbon atoms, between about 43 and about 48% of a component consisting of a chain of 18 carbon atoms and at most about 1% of a component consisting of a chain of 20 carbon atoms. Alternative compositions of said mixture of fatty acids consisting of chains of 14 to 20 carbon atoms are already mentioned above in connection with the skin preparation according to the invention.

In an advantageous embodiment, the process according to the invention relates to the manufacture of a skin preparation, which comprises about 5 to 8%, preferably about 6.25%, of a fatty acid of 14 to 20 carbon atoms, or a mixture of such fatty acids, about 0.73% to 2.66%, preferably about 0.91% of triethanolamine, about 4.5 to 7.0%, preferably about 5.8%, of monopropylene glycol, about 1-2.5%, such as about 1.5 to 1.97%, preferably about 1.69%, of polyvinyl pyrrolidone, anywhere between 0 and 5%, such as about 0.5 to 0.95%, preferably about 0.89%, of dimethyl polysiloxane and about 1 to 2%, preferably about 1.52%, of a component, which may be anyone of glycerol, sorbitol and polyethylene glycol, or any mixture thereof, the rest being balanced with water up to 100%. Specifically preferred ratios between the lipophilic and hydrophilic components are as already discussed above in connection with the skin preparation according to the invention.



整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 1 / 3 1 )

In a third aspect of thereof, the present invention relates to a method of treatment for alleviating or preventing itching and/or other skin irritation, such as contact dermatitis, eczema etc., in an animal in need thereof, including humans, which comprises the application on the skin of a skin preparation according to the invention in an amount suitable for the intended purpose. The method according to the invention is superior to the use of conventional skin ointments, *inter alia* as the skin preparation according to the invention will penetrate further into the skin. Consequently, it will produce a more profound effect than any one of the prior art skin ointments. Meanwhile, the skin preparation will provide a protection on the skin surface which resembles the protection from a barrier ointment, however, without entailing any sticky or otherwise compromising layer on the skin. Moreover, and surprisingly, it has been shown that the advantageous effects of the skin preparation according to the invention remains during an extended period of time, even after washing of the skin. This native osmotic protection obtained by the invention has never before been possible to obtain by the application of a topical preparation.

Surprisingly, the skin preparation according to the invention has been proven useful as a protection even against corroding substances, such as concentrated acids.

The skin preparation according to the invention may also be used in treatment and/or protection against the metal nickel. This is of great interest, as nickel allergies are increasing steadily, partly due to the use thereof in jewellery, especially in earrings. Up to now, no topical skin preparation has existed capable of protecting against and preventing nickel allergies. The only known treatment have been applying some kind of physical protection, such as clothing, or a barrier ointment, which naturally is no alternative when it comes to nickel containing jewellery. Thus, the capability of protecting against Ni is one of the many new and advantageous effects of the skin preparation according to the invention.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 2 / 3 1 )

One particular use of the skin preparation according to the invention may also be as a carrier, for example to carry a substance active as a medicament. However, the skin preparation according to the invention may also be used as a carrier of any other substance. Examples of substances which may be carried in a skin preparation according to the invention are sunscreens and sun filtering agents, surface anaesthetics, fungicidal agents, bactericides *etc.* Accordingly, the present invention also relates to a method of treatment of a human or animal body comprising the application of a skin preparation according to the invention comprising an active agent to treat and/or prevent diseases or other compromising conditions, such as sunburn, itching, rashes *etc.* The advantages of the administration of an active substance by the use of the present skin preparation over conventional routes for administration, such as oral preparations, or in adhesive plasters or bandages containing the active substance, are several. For the topical administration through the skin, an adhesive plaster will after repeated administrations result in a substantial irritation of the skin, which may be painful and, finally, may even lead to infections. Contrary, the present skin preparation is capable of administering the active substance to profound depths of the skin and will keep the skin soft and healthy meanwhile. Different propellants may be used depending on the intended use of the preparation, such as propane or butane. However, at present, there are indications that butane, or a mixture wherein butane is predominant, is the most advantageous propellant, even though other equivalent alternatives may be used if deemed suitable for a particular application. A person skilled within this field may well make an appropriate choice of a suitable propellant for each situation and application.

According to the a preferred embodiment of the above defined method, the skin preparation is applicated on the skin a repeted number of times, e.g. every fourth to sixth hour, such as every fifth hour. In some instances, it may be more advantageous to use the skin preparation according to the invention by repeating the above given frequency of application during one or several weeks, such as one to five weeks.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 3 / 3 1 )

Detailed description of the drawings

Figure 1 shows untreated human skin in a magnification of 600 X, clearly disclosing impaired cell membranes. The gaps between the cells are evident, evidently showing a skin which is not healthy and thus does not possess its natural properties to heal and protect the organism from foreign substances.

Figure 2 shows a human skin, which, 45 minutes before the picture, was treated with a skin preparation according to the invention, in a magnification of 150X. The cell membranes have now been strengthened. Conclusively, the treated skin appears as more coherent, which indicates that the skin possesses cell membranes that have regenerated their native semi-permeable, or osmotic, membranes.

**EXAMPLES**

Below, examples of the skin preparation according to the invention are disclosed by the ingredients and manufacture thereof. Also, the advantageous results of several tests performed at institutions acknowledged within this area are reported. In the experimental descriptions that follows, references are sometimes made to complete reports produced by the institution in question, which reports are hereby incorporated herein by reference. It is stressed that these examples are only construed to illustrate the invention and that they are not to be interpreted as limiting the scope of protection as defined by the claims in any way.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 4 / 3 1 )

**Preparation, example 1**

A skin preparation was prepared from the following ingredients in the amounts indicated below:

<b>Ingredient:</b>	<b>amount, % (w/w)</b>
Stearic acid	6,56
Monopropylene glycol (MPG)	6,09
Polyvinyl propylene (PVP)	2,0
Glycerol	1,78
Polysorbate 20	1,78
Triethanolamine (TEA)	1,1
Dimethicone	0,95
Preservative	0,5
Water	to 100

**Process of preparation**

Phase 1 is prepared by warming about 1/3 of the water to about 95°C in a vessel equipped with propeller agitation. The stearic acid is added to the water during agitation.

Phase 2 is prepared by dissolving PVP in water at a temperature of about 95°C, in a double mounted turbine dissolver during energetic agitation. Then, MPG, glycerol and TEA are added and the mixture is blended during about 30 minutes.

Phase 2 is then supplied to Phase 1 and the two phases are agitated during 1 h. The mixture is cooled by the addition of cold water during continued agitation. Finally, Polysorbate 20 and a preservative (Phenonip) are added. The total amount is balanced up to 100% by the addition of water.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 5 / 3 1 )

The resulting liquid product including the two phases is blended with a requisite amount of a suitable propellant and it is supplied to a suitable aerosolic container, from which the skin preparation may be withdrawn as a foam. Its non-sticky character and the foam form makes it easy to distribute over the desired area of skin and pleasant to wear.

**Preparation, example 2**

Below, the best mode of the skin preparation according to the invention is disclosed, as is known by the inventor at the filing of the present application. Thus, a skin preparation was prepared from the following ingredients in the amounts indicated below:

<b><u>Ingredient:</u></b>	<b><u>Amount, % (w/w)</u></b>
Stearic acid	6,25
Monopropylene glycol (MPG)	5,8
Polyvinyl propylene (PVP)	1,9
Glycerol	1,7
Polysorbate 20	1,4
Triethanolamine (TEA)	1,05
Dimethicone	0,95
Preservative	0,5
Water	to 100

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 6 / 3 1 )

Process of preparation

The present skin preparation was prepared as disclosed above in example 1. A soft and pleasant foam was obtained, which is excellent for use to treat skin irritations and rashes. It is also suitable to use as a carrier of an active substance, e.g. UV absorbants in order to create a sun screen preparation. Examples of other active substances may be any substance that have a pharmaceutical effect and, thus, the present preparation may be used for a topic administration of medicaments.

In addition, the present skin preparation also made the skin on which it was applicated resistant to concentrated sulphuric acid. Thus, said acid could be contacted with the hands treated with the skin preparation without causing any disagreeable feeling or lesion.

Preparation, example 3

A skin preparation was prepared from the following ingredients in the amounts indicated below:

<u>Ingredient:</u>	<u>Amount, %(w/w)</u>
Stearic acid	7,8
Monopropylene glycol (MPG)	6,8
Polyvinyl propylene (PVP)	1,5
Glycerol	1,0
Polysorbate 20	1,34
Triethanolamine (TEA)	1,9
Dimethicone	0,5
Preservative	0,5
Water	to 100

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 1 7 / 3 1 )

Process of preparation

The present skin preparation was prepared as disclosed above in example 1. A soft foam was obtained, which was easily absorbed by the skin and pleasant to wear. The skin felt flexible after application thereof, especially after a repeated use.

Test No. 1: Tolerance of the protective foam used to substitute latex gloves

This test was performed at Forensic Medicine, Siemens, Munchen (ref. doc. 1-4)

The aim of this test was to evaluate to what extent the skin preparation according to the invention could replace latex gloves. 3 subjects participated in the study, two women and one man. The effect of a preparation according to the invention on the hands of the subjects was evaluated after one, two and several days of use. The enhancement of the symptoms were studied and an evaluation was made.

The test subjects were divided into the following groups:

- 1) Hands washed frequently, leading to a dry and crisp skin
- 2) Neurodermatitis, "bloody eczema"
- 3) Frequent hand washing, eczema

整理番号=00031903

ページ(18/31)

## Results - conclusions:

Overall appreciation	of the patient:	of the physician:
1. Softened skin	very good	very good
2. Improvement, no bloody exfoliations	good	good
3. Improvement judged as prophylactic	very good	very good

**Test no. 2: Protective foam according to the invention in professional skin injuries**

The present study was performed at General Motors, Austria (ref. p. 29-33).

The aim of this study was to evaluate the protective capacity of a skin preparation according to the invention in professional skin injuries. 58 test subjects participated in the test, 55 of which were women and 3 of which were men.

The skin preparation was applied daily as a foam. The evaluation of the effect thereof was made by observation of skin injuries visible to the naked eye.

The test subjects were grouped as follows: Subjects with injuries on the hands and forearm resulting from the use of corrosive agents in professional environment. Subjects with toxic hand eczema.



整理番号=00031903

ページ(18/31)

**Results - conclusions:****Satisfactory results in general.**

36 subjects have judged the result very good.

15 subjects have judged the result as good.

1 subject has judged the result as moderate.

6 subjects have judged the result as null.

**Test no. 3: Protective capacity of the protective foam in cases of severe skin irritations**

This study was performed at "Manufacture of treatment of metals", Eppelheim (forensic medicine).

The aim was to evaluate the improvement of clinical symptoms of intolerance that may be obtained by the skin preparation according to the invention. In the study, in total 12 test subjects participated, all of which were men exhibiting severe skin irritations. A preparation according to the invention was applied as a foam on the skin of the test subjects. Thereafter, the state of the skin and the elasticity thereof as well as the disappearance of chaps, desquamation and the itching was studied after 1, 2 and several days of treatment.

**Results - conclusions:**

Convincing results in 10 patients (good to very good evaluation) out of 12. 1 subject without any improvement (one of the last 12).

**Test no. 4: Activity of the protective foam in professional skin symptoms**

This study was performed at Photochemistry firm (Nussloch) (ref. p. 59-69).

The aim was an assessment of the improvement in the professional skin symptoms in the acceptability of the skin preparation according to the invention. Ten test subjects participated (8 males and 2 females). The test period was 3 weeks. Subjects were chosen since they were involved in handling of chlorinated hydrocarbons and were suffering of skin injuries.

An evaluation was made of improvement in skin condition, symptoms and skin elasticity.

**Results - conclusions:**

Overall appreciation	of the patient:	of the physician:
Moderate	1	1
Very good	4	4
Good	4	5
None	1	0

**Test no. 5: Protective capacity of the protective foam in professional dermatitis**

The present study was made at Forensic Medicine Bauer & Shaurte Karcher SARL, Neussynhein (ref. p. 81-88).

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 1 / 3 1 )

The aim was an assessment of the improvement in the professional dermatosis. The test involved 7 test subjects, 3 men and 4 women, suffering from professional dermatosis.

The test subjects applied a preparation according to the present invention on the skin, then skin elasticity, reduction in pain, desquamation, pruritus and redness were evaluated.

Results - conclusions:

Overall appreciation	of the patient:	of the physician:
	Very good	Very good

**Test no. 6: Recurring contact eczema**

This study was performed at the "Dermato-veneriology surgery" (Trier) (ref. p. 89-92).

The aim was to evaluate the protective capacity of the foam according to the invention in wine growers experiencing recurring chronic contact eczema. In the study, 10 wine growers participated (4 men, 6 women). The test subjects applicated the preparation on their skin.

The preparation according to the invention was judged both of the patients and of the physician as regards tolerance and efficiency.

Results - conclusions:

The physician has judged the result as excellent in 10 cases. The patients have judged the result as very good in 7 cases and good in 3 cases.

整理番号 = 0 0 0 3 1 8 0 3

ページ ( 2 2 / 3 1 )

**Test no. 7: Skin allergy**

The present study was performed at the Forensic medicine (SARL SCOCA Weidmüller DETMOLD) (ref. p. 99-101).

The aim was to assess the effectiveness of a skin preparation according to the invention as a protecting preparation. The test included 6 subjects suffering from neurodermatitis, contact allergy, food allergy, skin sensitivity to cleansing products. A skin preparation according to the invention was applicated as a foam and then the improvements of the symptoms were judged.

Improvement in skin elasticity, skin reactions (burning sensation, itching), allergies (redness and pruritus) were evaluated.

**Results - conclusions:**

Increased skin elasticity, disappearance of the skin reactions and allergies.

**Test no. 8: Skin irritation and capacity of allergenic sensitisation**

This study was performed according to GLP at the Research & Consulting company AG, Itingen, Switzerland (ref to report no. 200114, p. 243-284).

The aim was to study the effect of application on the skin of a protecting skin preparation according to the invention as regards skin irritation and allergy. The test included 30 guinea pigs (Himalayan white spotted guinea pig; 15 males, 15 females, weighing 449-485 and 411-476, respectively).

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 3 / 3 1 )

The dosage was as follows:

Skin application. Dose:

- (1) induction (from D0 to D28), daily applications of 0.025 ml of undiluted product to a skin area measuring 2 cm<sup>2</sup>, 5 days a week;
- (2) challenge (from D35 to D42), application of 0.025 ml of undiluted product to a skin measuring 2 cm<sup>2</sup>.

The test was performed according to (1) OECD Guideline No. 406, 1981: "Skin sensitisation" and (2) Directive 84/449, EEC, B.6: "Acute toxicity - Skin Sensitisation", and (3) Pesticide Assessment Guidelines of US Environmental Protection Agency, paragraph 81.6 (study of skin sensitisation).

The method used was obtained from Dermatoxicology, Ed F.N. Marzulli & H.J. Maibach, 1982, Hemisphere Publ., chapter 9, author G Klecak, pp 213-219.

The following principle was used:

- (1) Single or repeated application of the test product on the animal in order to induce a hypersensitivity.
- (2) Rest period after this application in order to favour the development of the hypersensitivity in the animal.
- (3) Single or repeated application, at the end of the induction, of the test product on the animal in order to reveal possible sensitisation reactions.
- (4) Quantitative assessment of the sensitisation reactions (at least, for the erythematous and oedematous reactions).

The product is considered as allergenic for a certain concentration (non irritant), if at least one animal of the group has positive reactions.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 4 / 3 1 )

**Results:**

No difference was observed between the treated and the control groups after the first and second challenges. The protective foam for topical use has proved not to have any capacity of allergenic sensitisation in the albino guinea pig.

**Test no. 9: Assessment of skin protective properties**

This study was performed according to GLP at Scantox, Biological Laboratory Ltd, 40 Tombjervej, P O Box 28, DK-4623 Lille Skensved, Denmark ( ref. to Report no. 10662, pp. 10-19).

The aim was to evaluate the skin protecting properties of the topic preparation according to the invention. The test included 8 female albino rabbits of "Chbb": HM, CH Boehringer/Biberach. "Himalaya" strain from Dr Karl Thomae GmbH, D-7950 Biberach and der Riss. The weight of the rabbits were 1.9-2.3 kg.

The method used was an unofficial method of which the principles are drawn from OECD Guideline No. 404, 1981 "Skin Acute Irritant/Corrosive Effect"

The following principle was followed: Application of the test product on the previously clipped skin. 5 minutes later, application of a gauzepak drenched with a solution of 60% sulphuric acid for 1, 2, 4, 6, 8 minutes. Observation and notation of the effects induced by the acid according to numerical scale 30 minutes later and then, 4, 24, 48 and 72 hours later, to appreciate the reversibility of the observed injuries.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 5 / 3 1 )

**Results:**

The pre-treated skin resists to the effects of the application of the acid during 4 minutes versus only 1 minute for the control skin.

**Test no. 10: Protective properties against Brucellosis**

This test was performed according to GLP at Bouisson Bertand Institute, National Centre of Reference on Brucella, Faculté de Médecine, rue de la Croix-Verta, F-34090 Montpellier, France (ref. pp. 337-345).

The aim was to evaluate a topic use of a protective foam according to the invention in regard of Brucellosis. The test comprised two parts, a preliminary test and an infection test. Each test comprised 20 Swiss mice (10 controls + 10 treated).

The following principle was followed:

Preliminary test: application of the test product on a skin area measuring about 1 cm<sup>2</sup>. deposit of a culture of Brucella melitensis M15 alive on the treated area. After 4 hours of contact, the product is removed (without using soap). Research of Brucella on the skin using a seeding on a solid Albimi medium of samples taken with a cotton swab.

Infection test<sup>(1)</sup> (experimental brucellosis): application of the test product on a skin area measuring about 1 cm<sup>2</sup> of a previously scarified zone. three hours later, deposit of a culture of Brucella melitensis M15. observation of the mice during 15 days, then sacrifice and necropsy. Research of an infection using cultures of homogenised liver and spleen on a solid Albimi medium.

The test animals were prepared as follows:

Preliminary test: depilated mice on a 1 cm<sup>2</sup> area.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 6 / 3 1 )

Infection test: depilated mice on a 1 cm<sup>2</sup> area, where mild scarifications were made with a vaccinostyle.

Test product and treatment schedule: The protective foam was applied on the depilated area for a preventive treatment (applied amount not specified). The control animal did not receive any treatment.

Method of assessment: Preliminary test: research of Brucella on samples taken on skin with a cotton swab. Seeding on a solid albimi medium and incubation for 48 hours at 37° C.

Infection test: research of an infection using a culture of homogenised liver and spleen on a solid Albimi medium. Only one colony of Brucella in one of these organs was sufficient to confirm the infection of a mouse.

#### Results:

Preliminary test: 9 out of 10 control mice were infected by Brucella melitenses.  
1 out of 10 treated mice were infected by Brucella melitensis.

Infection test: 8 out of 10 control mice were infected. None of the treated mice was infected



整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 7 / 3 1 )

CLAIMS

1. A skin preparation comprising lipophilic and hydrophilic components for application on the skin, which exists as a two-phase system and thereby is capable of creating a semi-permeable membrane in the skin.
2. A skin preparation according to claim 1, which is prepared from lipophilic components and hydrophilic components, the lipophilic components being chosen among fatty acids comprising 14 to 20 carbon atoms and dimethyl polysiloxane and said hydrophilic components being chosen among triethanolamine, monopropylene glycol, glycerol, sorbitol, polyethylene glycol and polyvinyl pyrrolidone.
3. A skin preparation according to claim 2, wherein said lipophilic component comprises said fatty acid or any mixture thereof and said hydrophilic component comprises triethanolamine, the molar ratio of fatty acid(mixture thereof):triethanolamine preferably being higher than 1.
4. A skin preparation according to claim 3, wherein the molar ratio between fatty acid (mixture thereof):triethanolamine is higher than about 2:1, preferably higher than about 3:1, such as about 3.6:1.
5. A skin preparation according to any one of the preceding claims, wherein the fatty acid component is a mixture of fatty acids comprising 14 to 20 carbon atoms, which mixture is of the following composition: at most about 2% of a component comprising 14 carbon atoms, between about 47 and 52% of a component comprising 16 carbon atoms, between about 43 and 48% of a component comprising 18 carbon atoms and at most about 1% of a component comprising 20 carbon atoms.
6. A skin preparation according to any one of the preceding claims, which has been prepared from a fatty acid of 14 to 20 carbon atoms, or any mixture of such fatty acids,

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 8 / 3 1 )

triethanolamine, monopropylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, dimethyl polysiloxane and a component chosen among glycerol, sorbitol and polyethylene glycol, or a mixture thereof, and water.

7. A skin preparation according to claim 6, which has been prepared from about 5 to 8% of a fatty acid comprising 14 to 20 carbon atoms, or a mixture of any such fatty acids, about 0.73 to 2.66% of triethanolamine, about 4.5 to 7.0% of monopropylene glycol, about 1.5 to 1.97% of polyvinyl pyrrolidone, at most about 5.0 % of dimethyl polysiloxane and about 1 to 2% of any one of glycerol, sorbitol or polyethylene glycol, or any mixture thereof, the balance being water up to 100%.

8. A skin preparation according to claim 7, which has been prepared from about 6.25% of a fatty acid comprising 14 to 20 carbon atoms, or any mixture of such fatty acids, about 0.91% of triethanolamine, about 5.8% of monopropylene glycol, about 1.69% of polyvinyl pyrrolidone and about 0.5 to 0.95% of dimethyl polysiloxane and about 1.52% of glycerol, sorbitol or polyethylene glycol, or a mixture thereof.

9. A skin preparation according to any one of the preceding claims, which in addition comprises a frothing agent.

10. A skin preparation according to claim 9, which comprises about one 1.3 to 3.7% of the frothing agent, preferably about 1.5%.

11. A skin preparation according to any one of the preceding claims, which has been prepared for application as a foam, preferably from a aerosolic container.

12. A process for the preparation of a skin preparation which comprises lipophilic and hydrophilic components, which comprises the following steps:

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 2 9 / 3 1 )

a) the dissolution in water of a fatty acid comprising 14 to 20 carbon atoms, or a mixture of such fatty acids, in a vessel during careful agitation for providing Solution A;

b) the dissolution in water of polyvinyl pyrrolidone in another vessel during powerful agitation;

c) the addition during agitation, of monopropylene glycol, triethanolamine and any one of glycerol, sorbitol and polyethylene glycol, or a mixture thereof, to the product obtained from step b), Solution B being obtained after a reaction time of  $t_c$ ;

d) the feeding of Solution B to the vessel comprising Solution A and allowing of a reaction to take place during a reaction time of  $t_d$ ; and

e) the cooling of the product from step d) by the addition of cold water during a continued agitation, dimethyl polysiloxane being added.

13. A process according to claim 12, wherein step a) and/or step b) is performed at a temperature of least about 80° C, such as about 95° C.

14. A process according to claim 12 or 13, where  $t_c$  is about 30 minutes and  $t_d$  is about 60 minutes.

15. A process according to any one of claims 12-14, wherein said fatty acids comprising 14 to 20 carbon atoms, or said mixtures of such fatty acids, have the following composition: at most about 2% of a component comprising 14 carbon atoms, between about 47 and about 52% of a component comprising 16 carbon atoms, between about 43 and about 48% of a component comprising 18 carbon atoms and at most about 1% of a component comprising 20 carbon atoms.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 3 0 / 3 1 )

16. A process according to claim 15, wherein the ratio between the fatty acid mixture comprising 14 to 20 carbon atoms and the triethanolamine is higher than about 2:1, preferably higher than about 3:1, such as about 3.6:1.

17. A process according to any one of claims 12-16, which comprises about 5 to 8%, preferably about 6.25%, of a fatty acid comprising 14 to 20 carbon atoms, or any mixture of such fatty acids, about 0.73 to 2.66%, preferably about 0.91% of triethanolamine, about 4.5 to 7.0%, preferably about 5.8%, of monopropylene glycol, about 1.5 to 1.97%, preferably about 1.69% of polyvinyl pyrrolidone, at most about 5%, preferably about 0.5 to 0.95%, dimethyl polysiloxane and about 1 to 2%, preferably 1.52%, of anyone of glycerol, sorbitol or polyethylene glycol, or any mixture thereof, the rest being balanced with water to 100%.

18. A process for the alleviation or the prevention of itching or any other skin irritation, such as contact dermatitis, eczema etc., in animal in need thereof, comprising humans, which comprises the application on the skin of a skin preparation according to any one of claims 1-13 in an amount effective for the intended purpose.

19. A skin preparation according to any one of claims 1-11 for use as a medicament.

20. Use of a skin preparation according to any one of claims 1-11 for the manufacture of a medicament, e.g. against skin irritation.

21. A skin preparation including a skin preparation according to any one of claims 1-11 as a carrier of an active substance.

22. A skin preparation according to claim 21, wherein said active substance is a medicinally or veterinarily active substance.

整理番号 = 0 0 0 3 1 9 0 3

ページ ( 3 1 / 3 1 )

23. A skin preparation according to claim 21, wherein said active substance is a sun absorbing and/or filtering agent.

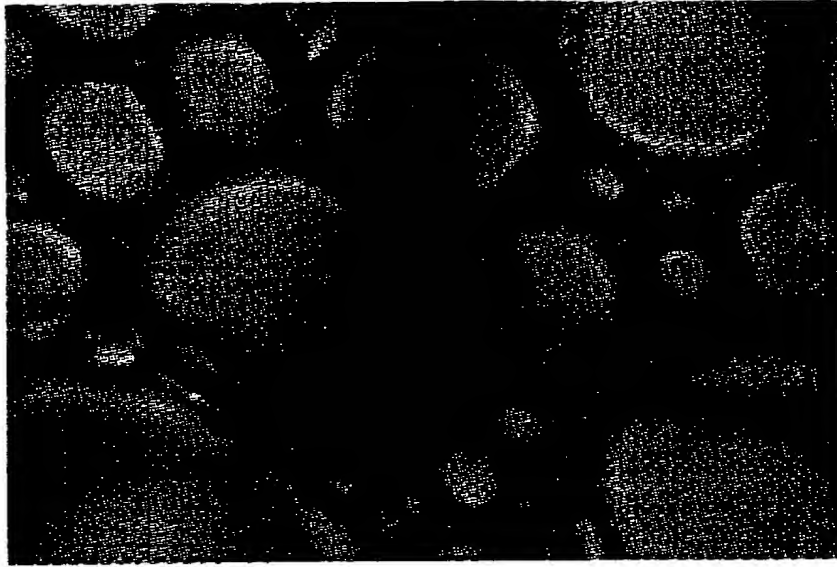


Figure 1

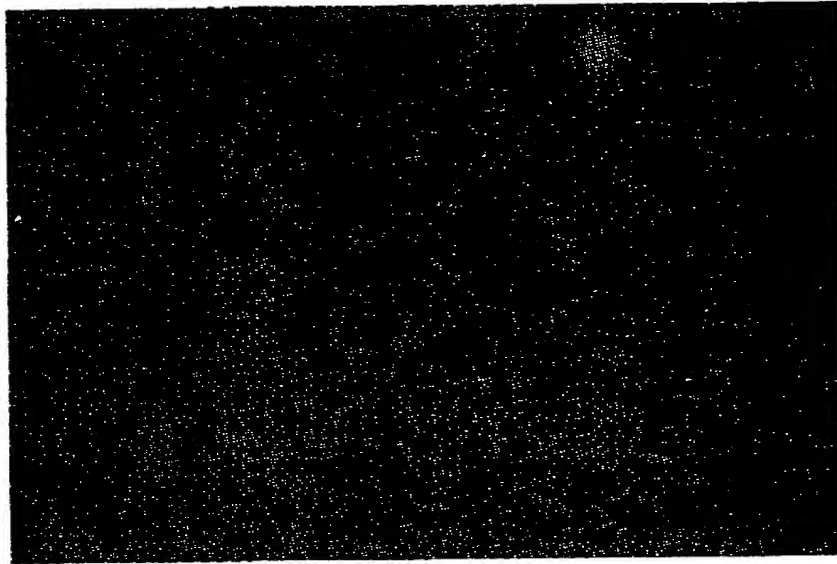


Figure 2

ABSTRACT

The present invention relates to a skin preparation comprising lipophilic and hydrophilic components, which is intended for application on skin. The skin preparation according to the present invention is characterized in that it exists as a two-phase system and it is capable of creating a semi-permeable membrane in the skin.

The invention also relates to a process for the manufacture of the skin preparation as defined above, which is characterized in that the lipophilic components are dissolved in water in a separate container to be combined with hydrophilic components, which have been blended and brought to react in another vessel.

Finally, the present invention also relates to different uses of the skin preparation as defined above.

Representative Drawing

None